



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543106_0010

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau
Direktor: Porfessor Dr. Dr. h. c. Ludwig Heilmeyer

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG SOGENANNTER
CORONARWIRKSAMER STOFFE AUF HERZ UND KREIS-
LAUF GESUNDER VERSUCHSPERSONEN IN DER AN-
ORDNUNG NACH BROEMSER-RANKE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

H o h e n M e d i z i n i s c h e n F a k u l t ä t

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Irene Tillmanns geb. Meffert

aus

Säckingen/Rh.



Dekan: Professor Dr. H. Holzer
Referent: Dozent Dr. G. Hoffmann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	5
III. Ergebnisse	11
1. Untersuchungen unter Ruhebedingungen	11
2. Untersuchungen mit physiologischer Kochsalz- lösung	11
3. Untersuchungen mit Euphyllin	12
4. Untersuchungen mit E 122	13
5. Untersuchungen mit Theophyllin (Roche)	14
6. Untersuchungen mit Ronicol	15
7. Untersuchungen mit der Kombination Theophyllin (Roche) und Ronicol	16
8. Untersuchungen mit Papaverin	17
IV. Diskussion	21
V. Zusammenfassung	26
VI. Anhang	27
VII. Literaturverzeichnis	29

I. EINLEITUNG

Bei der Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen kommen den Theophyllin- und Nicotinsäurepräparaten und ähnlich wirkenden Stoffen nach den Digitalisglykosiden und dem Strophanthin eine große Bedeutung zu. Dies gilt besonders für Erkrankungen des Herzens, an denen das Coronargefäßsystem beteiligt ist, und wobei diese Stoffe eine mehr oder minder starke Wirkung auf die Coronargefäße haben sollen. Es ist auffällig, daß bei der Durchsicht der Literatur die Wirkungen dieser Substanzen sowohl im Tierexperiment als auch bei Untersuchungen an kreislaufgesunden- und kranken Menschen zu den unterschiedlichsten Ergebnissen geführt haben. Dabei handelt es sich um Wirkstoffe, die in der klinischen Behandlung einen breiten Raum einnehmen.

So findet ein Teil der Autoren, die sich mit der Untersuchung dieser Präparate befaßt haben, nach Gabe von Euphyllin einen Anstieg der Pulsfrequenz und des Schlag- und Minutenvolumens (ANSCHÜTZ u. SCHROEDER; SCHMID, v. BUBNOFF u. TAUGNER), während andere (NEUHARD u. HOEN; SCHIMMERT; SCHIMMLER) eine Senkung dieser Kreislaufgrößen, also eine entgegengesetzte Wirksamkeit beschrieben. Ähnlich unterschiedliche Untersuchungsergebnisse werden auch über Ronicol^R angegeben. So berichten beispielsweise STEINKE und ZICKGRAF über eine Steigerung der Pulsfrequenz des Schlag- und Minutenvolumens, während THURNHERR und HELLER keine Pulsfrequenzänderung und GATZEK und MECHELKE sogar eine Verkleinerung der oben genannten Kreislaufkomponenten

finden. Lediglich die Kreislaufwirksamkeit des Papaverins, seitdem PAL 1913 auf seine gefäßspasmolytische Wirkung aufmerksam machte, ist weitgehend übereinstimmend beschrieben. Für die unterschiedlichen Angaben über die Kreislaufwirksamkeit der Theophyllinpräparate und der Nicotinsäureabkömmlinge sind einmal die unterschiedliche Höhe der Dosierung und andererseits die Verschiedenheit der angewandten Methoden anzusehen. Außerdem dürften die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auch für den Menschen gelten.

Über die spezielle Coronarwirksamkeit dieser Stoffe ist wenig Gesichertes bekannt, da isolierte Untersuchungen der Herzkranzgefäße beim Menschen technisch nicht möglich und im Tierversuch erst neuerdings durchführbar sind. Lediglich BRETSCHNEIDER führte Untersuchungen mit Euphyllin am Hund durch. Für seine Experimente benutzte er die Herzkathetermethode und fand bei üblicher Dosierung keinen nennenswerten Anstieg der Coronardurchblutung. Die Behandlungserfolge mit Ronicol bei Arteriosklerosen der verschiedenen Organe beweisen seine allgemein gefäßerweiternde Wirkung, besonders im Bereich der Kapillaren, ausreichend. Auch die coronarerweiternde Wirkung dürfte nach klinischen Erfahrungen (LANDEN und KAUFMANN) mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen sein. Auf die coronarerweiternde Wirkung des Papaverins wiesen DÖRNER und WICK sowie ESSEX WEGRIA hin. Die ersteren geben die coronardilatierende Wirkung des Papaverins sogar erheblich stärker als die der Nicotinpräparate an. Im Hinblick auf die gute klinische Wirkung der Nitrite nehmen die Untersucher an, daß diese möglicherweise in den biochemischen Mechanismus des Herzmuskels eingreifen.

Es ist aber zu bedenken, daß eine Coronardilatation im Rahmen einer allgemein gefäßerweiternden Wirkung für das Herz nicht immer eine Verbesserung der Sauerstoffbilanz bedeutet. Eine bevorzugte Coronarwirkung beruht hierbei häufig auf dem unterschiedlichen Ansprechen der einzelnen glattemuskulären Organe gegen die gleiche Konzentration

des Stoffes. Eine Coronardilatation im Rahmen anderer Kreislaufwirkungen ist allerdings durchaus anzunehmen. Man muß berücksichtigen, daß nicht allein die Coronardilatation, sondern zugleich auch die allgemeine Kreislaufbeeinflussung durch eine chemische Substanz, je nachdem ob sie die Arbeitsanforderung an das Herz erhöht oder sie herabsetzt und damit den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels steigert oder erniedrigt, von Bedeutung ist. So führt z.B. die coronardilatierende Wirkung eines Stoffes nicht zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Herzens, wenn zugleich auch das Schlag- und Minutenvolumen gesteigert wird, da in diesem Falle dem Mehrangebot an O_2 auch ein Mehrverbrauch entspricht. Andererseits ist die Wirkung eines Präparates, das die Coronarien nicht beeinflußt, aber z.B. bei Hypertonie den Gefäßwiderstand herabsetzt und damit die Herzarbeit verringert, für die Sauerstoffbilanz des Herzmuskels als günstig anzusehen. Aus diesem Grunde müssen Untersuchungen über die coronardilatatorische Wirkung von Substanzen, wenn die Beeinflussung des Gesamtkreislaufes unberücksichtigt bleibt, unvollständig bleiben und verleiten unter Umständen sogar zu falschen Schlußfolgerungen.

Betrachtet man die eben zitierten Literaturangaben, so zeigt sich, daß die Wirkungen der Präparate doch recht uneinheitlich beschrieben werden. Die gegebene Menge variiert bei den verschiedenen Untersuchern erheblich. Ebenso ist auch ein Vergleich zwischen Tierversuchen und Untersuchungen beim Menschen nur mit Einschränkungen verwertbar. Für die Wirkung der Präparate in der Klinik scheinen jedoch auch Kreislaufreflexe eine bedeutende Rolle zu spielen. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß zwischen Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern evtl. unterschiedliche Reaktionsanlagen bestehen. Um vergleichbare Vorstellungen über die Wirkung der Präparate zu gewinnen, schien es angezeigt, vergleichende Untersuchungen an gleichwertigen Versuchspersonen durchzuführen. Dabei sollte auch

gleich eine Abklärung des Wirkungsmechanismus neuer Theophyllinpräparate und ähnlich wirkender Präparate erfolgen. Die Wirkung auf den Kreislauf analysierten wir entsprechend dem Vorgehen von BROEMSER und RANKE.

II. METHODIK

a) Untersuchungsgerät

Zur Synchronregistrierung von Pulskurven, Elektrokardiogramm und Phonokardiogramm wurde ein Multikardiotest-Fünffachlichtschreiber der Firma Hellige 9900/5 verwendet. Als Pulsabnehmer dienten Infratonsphygmografen nach BOUCKE-BRECHT, als Herztonmikrophon das übliche Kristallmikrophon. Die Messung des Blutdruckes erfolgte auskultatorisch nach KOROTKOFF mit einem geeichten Tonometer nach RECKLINGHAUSEN.

b) Untersuchungsgang

Die Untersuchung wurde jeweils am Nachmittag in einem abgeschirmten Untersuchungsraum vorgenommen. Alle untersuchten Personen lagen vor Beginn der Registrierung 20 Minuten ruhig und entspannt auf dem Untersuchungsbett. Während dieser Zeit wurden wiederholt Ruhewerte bestimmt, um Kreislaufveränderungen auszuschalten und eine Gewöhnung an die Untersuchungsapparatur herzustellen (EMMRICH, STEIM, KLEPZIG, MUSSHOF, REINDEL u. BAUMGARTEN). Die Injektion des jeweiligen Präparates erfolgte in eine Cubitalvene. Anschließend wurden nach 2, 5, 10 und 20 Minuten die Registrierung der Kurven und des Blutdruckes vorgenommen. Die Papiergeschwindigkeit bei der Kurvenregistrierung betrug 10 cm pro Sekunde, bei durchgehender Zeitschreibung im Abstand von 0,02 sec. Registriert wurden die EKG-Ableitung II, die Carotispulscurve, abgenommen in der Höhe des Zungenbeins an der linken Halsseite, die Femoralispulscurve, abgenommen direkt unterhalb des linken Leistenbandes und ein Phonocardiogramm mit je einer Abstim-

mung bei 140 und 250 Hz. Das Herztonmikrophon wurde in Höhe des 2. bzw. 3. Intercostalraumes in Sternummitte aufgesetzt und lokaler fixiert.

c) Auswertung der gewonnenen Untersuchungsbefunde

In Tabelle I sind alle von uns ermittelten Kreislaufgrößen zusammengestellt. Die Auswertung der ermittelten Kurven erfolgte in Anlehnung an die von EMMRICH, KLEPZIG und REINDELL angegebenen Richtlinien. Für die Bestimmung des Schlag- bzw. Minutenvolumens wurde die Berechnung nach BROEMSER und RANKE zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Anspannungszeit wurde die Methode nach MAASS, für die Berechnung der Austreibungszeit die Methode nach BLUMBERGER verwandt. In jeder Pulskurve wurden 5 Einzelschläge ausgemessen und berechnet. Die in der Arbeit angegebenen endgültigen Meßwerte stellen also den jeweiligen Mittelwert aus 5 Einzelberechnungen dar.

Die Ausmessung der zur Errechnung der Pulswellengeschwindigkeit notwendigen Abmessung der Aortenlänge bei den einzelnen Versuchspersonen geschah ebenfalls nach den von BROEMSER und RANKE angegebenen Richtlinien. In Abbildung 1 ist eine der von uns registrierten Kurven wiedergegeben und die jeweiligen Meßpunkte eingetragen.

d) Zur Untersuchung herangezogene Präparate

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden folgende Präparate verwendet:

1. 1,3-Dimethylxanthin in Aethyldiamin gelöst, als Euphyllin^R im Handel. Es wurden Ampullen zu 10 ccm verwendet, die nach Angaben der Herstellerfirma (Byk-Gulden-Lomborg GmbH, Konstanz) 0,24 g Substanz enthalten.

Tabelle I

Übersicht über die Formeln, nach denen die im Text behandelten Kreislaufgrößen errechnet wurden (BROEMSER-RANKE)

Abkürzung	Formel	Dimension
N	Pulsfrequenz = $\frac{60}{t}$	1/min.
PWG	Pulswellengeschwindigkeit = $\frac{\text{Abstand A} - \text{Abstand B}}{CF}$	m/sec.
E'	Elast. Widerstand = $\frac{\xi \cdot PWG}{Q_a \cdot S}$	dyn/cm ⁵
W	Peripherer Gesamtwiderstand = $\frac{E' \cdot D \cdot Pd}{\Delta p}$	dyn sec/cm ⁵
V _s	Schlagvolumen = $\frac{\Delta p \cdot T \cdot Z}{E \cdot D}$	cm ³
V _m	Minutenvolumen = V _s · N	1/min.
Ansp. Z.	Anspannungszeit = QC - II J	sec.
Austr. Z.	Austreibungszeit = CJ	sec.

Die Kreise in den folgenden Abbildungen zeigen die signifikanten Veränderungen der Kreislaufgrößen.

↓ = Ende der Injektion

Erklärungen zu Tabelle I:

Abstand A = Abstand vom Jugulum zum Nabel und vom Nabel zur Pulsabnahmestelle der A.Femoralis, gemessen an der Körperoberfläche in cm.

Abstand B = Abstand vom Jugulum zur Pulsabnahmestelle der A.Carotis, gemessen an der Körperoberfläche in cm.

ξ = Dichte des Blutes (konstanter Faktor = 1,06)

Q_a = Querschnitt der Aorta (die altersabhängigen Werte sind aus den Tabellen von SUTER zu entnehmen).

Z = Korrektionsfaktor = 0,5

S = Systolendauer = CJ

D = Diastolendauer = T - CJ

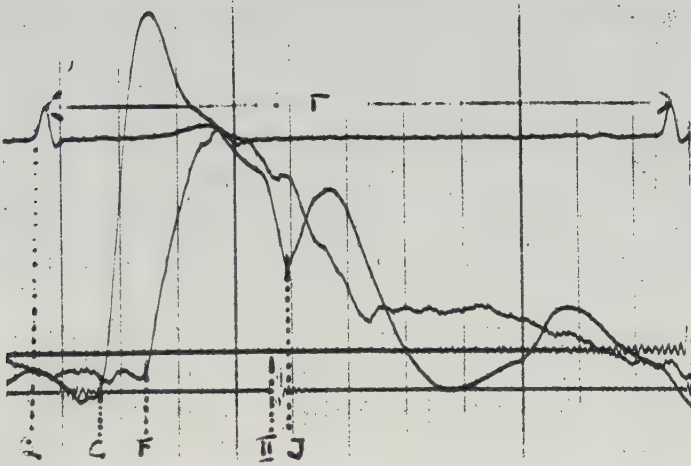
2. Als weiteres Theophyllinpräparat wurde E 122 verwendet in Ampullen zu 2 ccm, 0,02 g Substanz enthaltend. Nach Angaben der Herstellerfirma (Knoll AG, Ludwigshafen/Rhein) sind die Gewichtsangaben auf reines Theophyllin berechnet. Die genaue Konstitutionsformel des Präparates ist uns nicht bekannt.
3. Außerdem wurde ein wasserlösliches Theophyllinpräparat injiziert, das unter der Bezeichnung Theophyllin-Roche zur Verfügung stand. Wir verabreichten Ampullen zu 5 ccm, die nach Angaben der Herstellerfirma (Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden) 0,1 g Substanz enthalten.
4. In unseren Versuchen prüften wir auch β -Pyridyl-carbinolnicotinat, unter der Bezeichnung Ronicol^R bekannt. Wir verwendeten handelsübliche Ampullen zu 2 ccm, nach Angaben der Herstellerfirma (Hoffmann-La-Roche AG, Grenzach/Baden) 0,1 g Substanz enthaltend.
5. Außerdem verwendeten wir ein Isochinolinalkaloid, das als Papa-verinum hydrochloricum der Firma Knoll AG, Ludwigshafen/Rhein im Handel ist. Wir injizierten handelsübliche Ampullenlösung, und zwar 1/2 ccm 0,02 g Substanz enthaltend.
6. Wir injizierten außerdem ein Gemisch von 5 ccm Theophyllin Roche mit 1 ccm handelsüblicher Ronicol-Injektionslösung, die 0,05 β -Pyridyl-carbinolnicotinat enthält.

Bei allen Präparaten wurde die klinisch übliche Dosierung verwendet, da nur diese für die Schlußfolgerung von Bedeutung ist.

e) Untersuchungsgut

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 18 männlichen und weiblichen Studenten im Alter von 19 bis 30 Jahren durchgeführt. Durch eine vorangegangene eingehende klinische Untersuchung war sichergestellt, daß es sich um kreislaufgesunde Personen handelte. Sie hatten sich zur Durchführung der genannten Untersuchung freiwillig zur Verfügung gestellt.

Abbildung 1



Darstellung und Erläuterung der für die Berechnung der Kreislaufgrößen benützten Meßpunkte anhand einer der von uns geschriebenen Kurven.

- T = Pulsperiodendauer (Abstand zwischen 2 Kammerkomplexen im EKG).
- Q = Beginn des Kammerkomplexes im EKG
- C = Beginn des Steilanstiegs der Carotiskurve
- F = Beginn des Steilanstiegs der Femoralispulskurve
- II = Beginn des 2. Herztons
- J = Minimum der Carotispulskurvenincisur

f) Prüfung der Signifikanzen

Ob sich ein Mittelwert signifikant vom Kontrollwert unterscheidet, haben wir nach der Differenzmethode von FISHER und STUDENT geprüft. Gegeben ist die Differenz x zweier Werte a und b , sowie die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen N . Daraus ergeben sich ihr Mittelwert $\bar{x}$ und die Streuung x^2 . Mit Hilfe dieser beiden Werte lassen sich dann die Abweichung t und die Wahrscheinlichkeit P bestimmen, wie wir im folgenden an einem Beispiel zeigen (s.S.).

Systolischer Blutdruck nach Papaverin:

Ruhewert	20-Minutenwert	x	x ²
a	b	(a - b)	(a - b) ²
125	125	0	0
110	110	0	0
125	120	- 5	25
120	115	- 5	25
110	105	- 5	25
140	120	-20	400
135	125	-10	100
130	125	- 5	25
125	115	-10	100
120	110	-10	100
		$\Sigma(x) = -70$	$\Sigma(x^2) = 800$

$$N = 10$$

$$n = N - 1 = \text{Freiheitsgrad}$$

$$\frac{\Sigma(x)}{N} = \bar{x} = 7,0$$

$$(\sigma_x)^2 = \frac{\Sigma(x^2) - \bar{x} \cdot \Sigma(x)}{N \cdot (N - 1)} =$$

$$\sigma_{\bar{x}} = 1,85$$

$$\frac{800 - 7 \cdot 70}{90} = 3,44$$

$$t = \frac{\bar{x}}{\sigma_{\bar{x}}} = \frac{7}{1,85} = 3,79$$

$$P = 0,01$$

Wahrscheinlichkeit P

n	0,05	0,02	0,01	0,001
8	2,306	2,896	3,355	5,041
9	2,262	2,821	3,250	4,781
10	2,228	2,764	3,169	4,587

III. ERGEBNISSE

1. Untersuchungen unter Ruhebedingungen

Während einer Kontrollperiode von 20 Minuten wurden im Abstand von 2, 5, 10 und 20 Minuten Ruhewerte aufgenommen. Wie Tabelle II (s. Anhang) und Abbildung 2 zeigen, fanden sich dabei nur minimale und nicht signifikante Änderungen der einzelnen gemessenen Kreislaufgrößen. Im einzelnen sank der systolische Blutdruckwert bei 4 Personen geringgradig ab (maximal im Einzelfalle 5 mmHg), blieb bei den übrigen untersuchten Personen jeweils konstant. Der diastolische Blutdruck änderte sich in keinem untersuchten Fall. Die Pulsfrequenz stieg bei 6 Personen leicht an, bei 4 Personen fiel sie gering ab. Das Schlagvolumen verringerte sich bei 7 Personen leicht, bei 3 Personen stieg es leicht an. Das Minutenvolumen verringerte sich bei 6 Personen gering. Bei 4 Personen erhöhte sich das Minutenvolumen dagegen. Die Werte für den peripheren Widerstand, die Pulswellengeschwindigkeit, die Anspannungszeit und die Austreibungszeit zeigten im Einzelfall geringe, jedoch noch im Fehlerbereich der Bestimmungen liegende Schwankungen.

Die Veränderungen einzelner Kreislaufgrößen während der Ruhekontrollperiode waren also derart gering und im ganzen nicht signifikant, so daß konstante, gleichbleibende Ruheausgangsbedingungen in jedem Fall angenommen werden können.

2. Untersuchungen mit physiologischer Kochsalzlösung

Wir wollten ebenfalls ausschließen, daß Veränderungen der gemessenen Werte infolge psychovegetativer Reflexe durch die Injektion verursacht werden. Wir haben deshalb an den Versuchspersonen Kontrolluntersuchungen nach Verabreichung von 10 ccm physiologischer Koch-

Abbildung 2
Zusammenstellung der ermittelten rhinodynamischen Werte in Ruhe

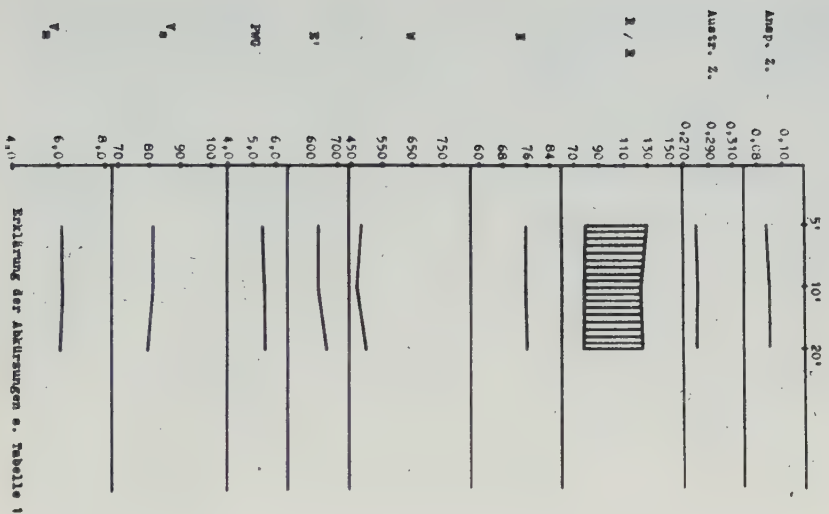
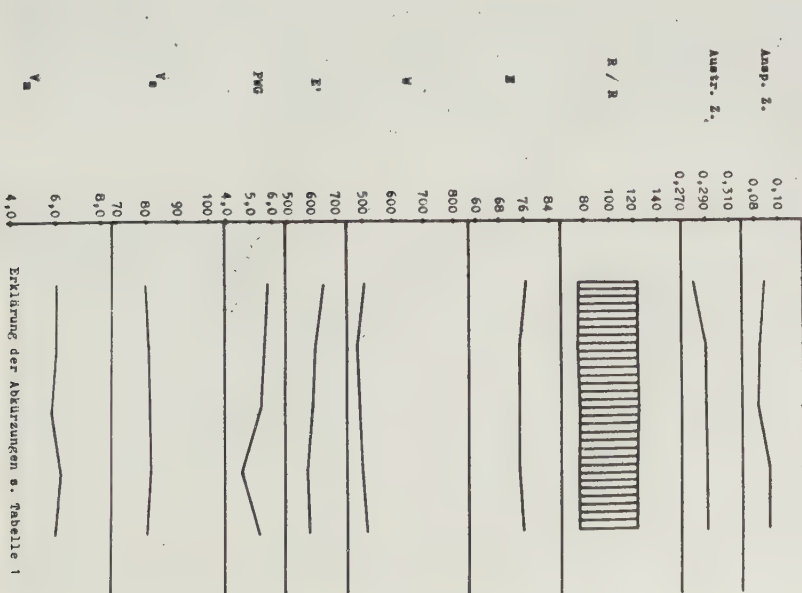


Abbildung 3
Zusammenstellung der ermittelten rhinodynamischen Werte nach Injektion von physiol. Kochsalzlösung.



salzlösung vorgenommen. Wir erhielten dabei folgende Ergebnisse: (In Tabelle II - s. Anhang - und Abbildung 3 sind die Mittelwerte dieser Untersuchungen dargestellt.) Der Blutdruck, insbesondere der systolische Blutdruck, blieb nach Injektion von Kochsalzlösung bei 8 untersuchten Fällen gleich, nur in 2 Fällen sank er geringgradig ab. Ebenfalls verringerte sich die Pulsfrequenz bei 9 Untersuchten leicht, in einem Fall stieg sie geringgradig an. Bei 8 Versuchspersonen nahm das Schlagvolumen geringgradig zu, bei 2 fiel es leicht ab. Ebenfalls einen Anstieg geringen Grades fanden wir auch für das Minutenvolumen bei 6 untersuchten Personen, während bei 4 untersuchten Personen ein geringer Abfall festzustellen war. Der periphere Widerstand verminderte sich bei 7 untersuchten Personen, bei 3 stieg er etwas an. Für den elastischen Widerstand und die Pulswellengeschwindigkeit ergab sich bei allen Versuchspersonen ein geringer Abfall der Werte. Die Austreibungszeit und die Anspannungszeit verhielten sich uncharakteristisch.

Insgesamt waren die Änderungen der Kreislaufgrößen so geringfügig und nicht signifikant, daß mit Sicherheit eine nennenswerte Änderung der Meßergebnisse allein durch die Tatsache der Injektion auf dem Weg über die Gefäßreflexe ausgeschlossen werden kann.

3. Untersuchungen mit Euphyllin

In Tabelle II (s. Anhang) und Abbildung 4 sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen nach Injektion von Euphyllin dargestellt. Es kam dabei bei 4 Personen zu einem geringfügigen Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks. Bei den übrigen untersuchten Personen ließ sich eine Änderung für diese Größen gegenüber dem Ausgangswert nicht nachweisen. Die Pulsfrequenz sank bei fast allen Personen etwas ab, nur bei 1 stieg sie leicht an und bei 1 blieb sie konstant. Eine signifikante Abweichung war bei dem geringen Ausmaß der Änderungen nicht festzustellen. Bei 8 der Untersuchten

sank das Schlagvolumen ab, bei einem stieg es minimal an. Ebenso verhielt sich das Minutenvolumen. Diese Werte waren im Mittel nach 10 bzw. 20 Minuten mit einem p von 0,05 bzw. 0,01 zu sichern. Der periphere Gesamtwiderstand stieg bei allen untersuchten Personen stark an. Diese Änderung zeigte bereits nach 5 Minuten eine deutliche Abweichung mit einem p von 0,01 und war nach 20 Minuten mit einem p von 0,05 noch immer deutlich erhöht. Die Werte für den elastischen Widerstand, die Pulswellengeschwindigkeit, die Anspannungs- und Austreibungszeit zeigten ein uneinheitliches Verhalten. Es konnten für diese Größen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Streubreite war insgesamt sehr groß.

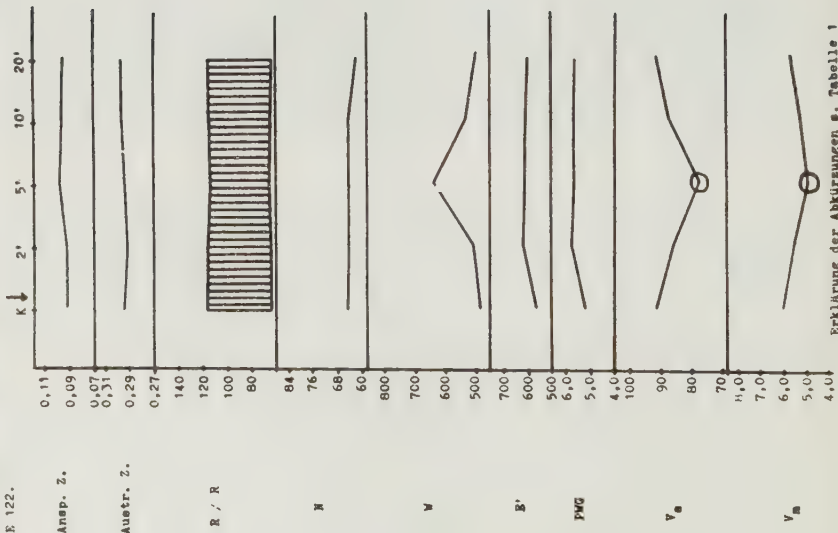
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es nach der Injektion von Euphyllin zu einem deutlichen Abfall des Schlag- und Minutenvolumens kam, während der periphere Gesamtwiderstand anstieg. Blutdruck und Pulsfrequenz zeigen eher eine geringe Abnahme. Diese Veränderungen waren am ausgeprägtesten nach 10 Minuten. Es hat den Anschein, als ob die anfänglich entgegengesetzten Änderungen nach 2 Minuten, als Folge der Erregung des Vasomotorenzentrums im Sinne einer zentralerregenden Wirkung von Euphyllin zu werten sei. Wir konnten diese Werte jedoch nicht einwandfrei sichern.

4. Untersuchungen mit E 122

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abbildung 5 und Tabelle II (s. Anhang) dargestellt. Nach der Injektion von E 122 sank der systolische Blutdruck bei 4 Personen minimal ab, bei 5 blieb er gleich und bei einer stieg er etwas an. Uneinheitliche Werte zeigte auch der diastolische Blutdruck, der bei 5 Personen etwas anstieg, bei 3 leicht absank und bei 2 konstant blieb. Insgesamt war die Streubreite jedoch so groß, daß eine signifikante Änderung nicht nachgewiesen werden konnte. Die Pulsfrequenz sank bei 8 Personen geringgradig ab, bei 2 stieg sie etwas an. Auch hier konnte eine signifikante

Abbildung 5

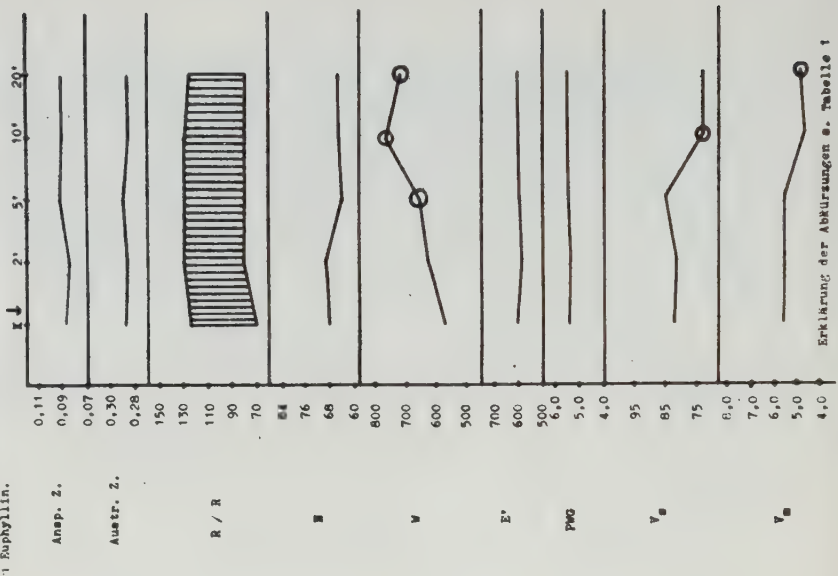
Zusammenstellung der ermittelten hämodynamischen Werte nach Injektion von E. 122.



Erklärung der Abkürzungen s. Tabelle 1

Abbildung 4

Zusammenstellung der ermittelten hämodynamischen Werte nach Injektion von Euphyllin.



Erklärung der Abkürzungen s. Tabelle 1

Änderung nicht gefunden werden, da die Abweichungen zu gering waren. Das Schlagvolumen sank bei 6 Personen deutlich ab und stieg bei 4 minimal an. Ähnlich verhielt sich das Minutenvolumen, das bei 7 Untersuchten abfiel und bei dreien etwas anstieg. Für diese beiden Kreislaufgrößen war nach 5 Minuten eine signifikante Änderung mit einem p von 0,05 bzw. 0,02 nachzuweisen. Der periphere Gesamtwiderstand schien zu Beginn der Untersuchung im Mittel etwas anzusteigen. Dieser Anstieg ließ sich jedoch nicht sichern. Ein völlig uneinheitliches Verhalten zeigten der elastische Widerstand, die Pulswellengeschwindigkeit sowie die Anspannungs- und Austreibungszeit. Es konnte deshalb für diese Kreislaufgrößen ein signifikanter Unterschied nicht gefunden werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wir nach Injektion von E 122 nur sichere Änderungen für das Schlag- und Minutenvolumen im Sinne eines Absinkens dieser Größen fanden.

5. Untersuchungen mit Theophyllin (Roche)

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen Tabelle II und Abbildung 6. Der Blutdruck ließ nach der Injektion des Präparates ein völlig uneinheitliches Verhalten erkennen. Der systolische Blutdruck sank bei 4 Personen etwas ab, blieb bei 4 Personen etwa konstant auf dem Ausgangswert und stieg bei zweien gering an. Ähnlich war auch das Verhalten des diastolischen Blutdrucks. Dieser stieg bei 3 Personen an, blieb bei 5 gleich und sank bei 2 leicht ab. Bei diesem unterschiedlichen Verhalten konnte eine signifikante Abweichung nicht nachgewiesen werden. Bei der Pulsfrequenz bestand eine gewisse Tendenz zum Absinken der Werte. Es verringerte sich die Frequenz bei 6 Personen, bei dreien stieg sie leicht an, bei einer blieb sie gleich. Die Streubreite für die Mittelwerte war jedoch so groß, daß ein signifikanter Unterschied nicht ermittelt werden konnte. Das Schlagvolumen stieg bei 7 Personen an, bei dreien fiel es

etwas ab. Ähnlich verhielt sich das Minutenvolumen, das bei 6 Personen etwas absank und bei vieren anstieg. Diese Abweichungen waren jedoch nicht signifikant. Der periphere Gesamtwiderstand stieg bei 7 Personen an, verringerte sich bei 3 Personen, so daß auch hier eine signifikante Änderung nicht gefunden werden konnte. Ebenfalls völlig uneinheitlich verhielten sich der elastische Widerstand, die Pulswellengeschwindigkeit sowie die Anspannungs- und Austreibungszeit.

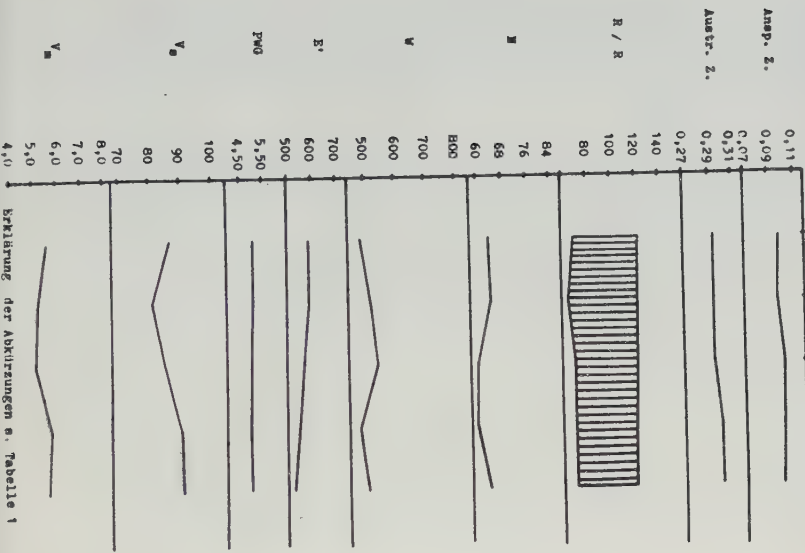
Abschließend läßt sich sagen, daß durch die Injektion von Theophyllin Roche keine der untersuchten Kreislaufgrößen signifikant verändert wird.

6. Untersuchungen mit Ronicol

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle II und Abbildung 7 zusammengestellt. Hierbei zeigt der systolische Blutdruck einen Anstieg bei 7 Personen und einen Abfall bei 3 Personen. Der Wert für den diastolischen Blutdruck blieb bei 3 Personen auf dem Ausgangswert, bei sieben sank er nach einer kurzen initialen Steigerung etwas ab. Insgesamt konnte für die Blutdruckwerte eine signifikante Abweichung nicht ermittelt werden. Die Pulsfrequenz stieg bei 8 Personen an und verringerte sich bei zweien minimal, so daß eine deutliche Abweichung der Mittelwerte nach 10 Minuten mit einem p von 0,05 nachzuweisen war. Das Schlagvolumen vergrößerte sich bei 9 Personen und verringerte sich bei einer geringfügig. Ähnlich verhielt sich das Minutenvolumen, das bei 8 der Untersuchten deutlich anstieg und bei zweien etwas abnahm. Diese Werte zeigten im Mittel nach 10 Minuten eine deutliche Änderung mit einem p von 0,05. Der periphere Gesamtwiderstand sank bei 9 der Untersuchten stark ab und stieg bei einem etwas an. Diese Abweichung war nach 10 Minuten mit einem p von 0,001 signifikant. Der elastische Widerstand, die Pulswellengeschwindigkeit sowie die Anspannungs- und Austrei-

Abbildung 6

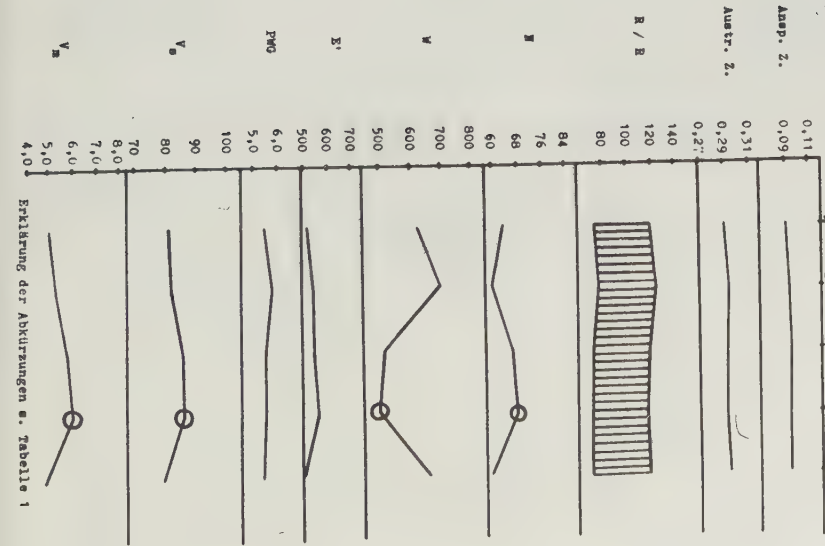
Zusammenstellung der ermittelten hamodynamischen Werte nach Injektion von Theophyllin "Roche"



Erklärung der Abkürzungen s. Tabelle 1

Abbildung 7

Zusammenstellung der ermittelten hamodynamischen Werte nach Injektion von Rontecol



Erklärung der Abkürzungen s. Tabelle 1

bungszeit zeigten uneinheitliche Werte und die Streubreite für die Mittelwerte war so groß, daß ein signifikanter Unterschied nicht gefunden werden konnte.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach der Injektion von Ronicol der periphere Gesamtwiderstand stark absinkt, die Pulsfrequenz sowie das Schlag- und Minutenvolumen ansteigen, während der systolische und der diastolische Blutdruck nach kurzem initialem Anstieg wieder auf den Ausgangswert absinken. Die Vergrößerung des Minutenvolumens resultiert dabei sowohl aus der Erhöhung der Pulsfrequenz als auch der Vergrößerung des Schlagvolumens. Man hat auch hier wieder den Eindruck, daß die Änderung nach 2 Minuten nach der Injektion als Folge einer zentralen Erregung aufzufassen ist, jedoch ließen sich diese Werte nicht einwandfrei sichern.

7. Untersuchungen mit Ronicol und Theophyllin (Roche)

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen Tabelle II (s. Anhang) und Abbildung 8. Betrachten wir auch hier zunächst den Blutdruck, so erkennt man, daß der systolische Blutdruck bei 4 Personen minimal anstieg, bei 2 etwas abfiel und bei 4 auf dem Ausgangswert blieb. Der diastolische Blutdruck sank bei 7 Personen etwas ab und stieg nur bei 3 minimal an. Diese Änderung wurde nach 10 Minuten mit einem p von 0,02 gesichert. Die Blutdruckamplitude vergrößerte sich etwas. Die Pulsfrequenz stieg bei 5 Personen etwas an, blieb bei 2 auf dem Ausgangswert und sank bei 3 leicht ab, so daß sich eine signifikante Änderung nicht ergab. Das Schlagvolumen vergrößerte sich bei 8 Personen, bei 2 nahm es geringgradig ab. Ähnlich verhielt sich das Minutenvolumen, das bei 9 Personen deutlich anstieg und bei einer etwas abfiel. Die genannten Änderungen ließen sich nach 10 Minuten mit einem p von 0,05 bzw. 0,02 sichern. Bei 7 Personen sank der periphere Gesamtwiderstand ab, während er bei 3 leicht anstieg. Auch diese Änderung ließ sich mit einem p von 0,05 sichern. Der elasti-

sche Widerstand, die Pulswellengeschwindigkeit sowie die Anspannungs- und Austreibungszeit zeigten ein völlig uneinheitliches Verhalten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach der Injektion von Ronicol und Theophyllin (Roche) eine Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes eintritt und eine Vergrößerung des Schlagvolumens. Da sich die Pulsfrequenz nur unwesentlich ändert, ist hierbei die Erhöhung des Minutenvolumens ausschließlich auf die Vergrößerung des Schlagvolumens zurückzuführen.

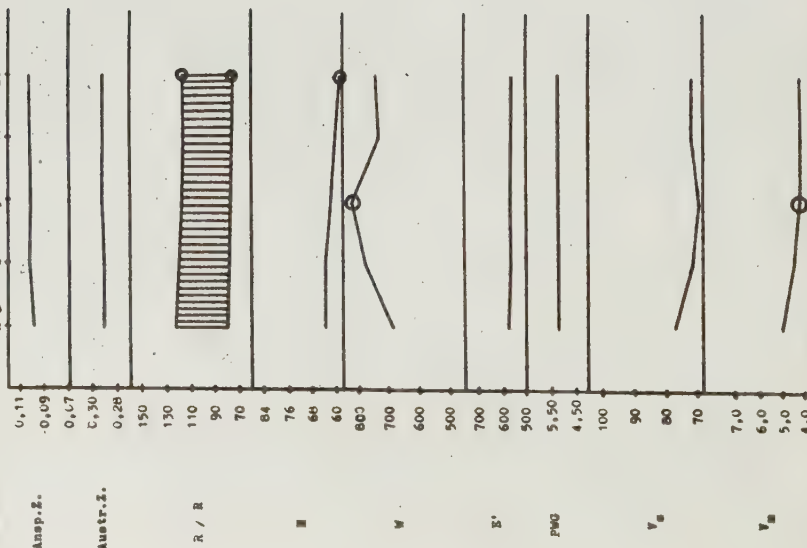
8. Untersuchungen mit Papaverin

Für diese Untersuchungen sind die Ergebnisse in Tabelle II (s. Anhang) und Abbildung 9 zusammengestellt. Der systolische Blutdruck wies bereits kurz nach der Injektion bei 9 der Untersuchten einen Abfall auf, der in der weiteren Beobachtungszeit noch zunahm. Ebenso zeigte der diastolische Blutdruck bei allen untersuchten Personen ein Absinken der Werte. Diese Änderungen waren nach 20 Minuten mit einem p von 0,02 zu sichern. Ebenfalls eine deutliche Änderung zeigte die Pulsfrequenz, die bei 9 Personen deutlich absank und nur bei einer gleich blieb. Auch hier war die Änderung nach 20 Minuten mit einem p von 0,05 signifikant. Das Schlagvolumen sank im Mittel ab, jedoch war dieses Verhalten nicht bei allen untersuchten Personen gleich. Eine signifikante Änderung konnte nicht gefunden werden. Bei 8 der Untersuchten nahm das Minutenvolumen deutlich ab, bei 2 gering zu. Diese Änderung ließ sich bereits nach 5 Minuten mit einem p von 0,02 sichern. Der elastische Widerstand, die Pulswellengeschwindigkeit sowie die Anspannungs- und Austreibungszeit zeigten ein uneinheitliches Verhalten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach der Injektion von Papaverin ein deutlicher und kontinuierlicher Abfall des systolischen und des

Abbildung 9

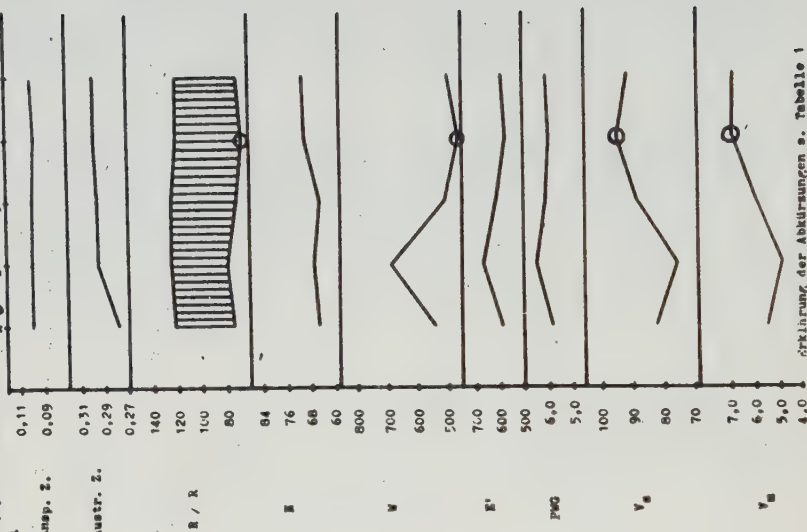
Zusammenstellung der ermittelten hämodynamischen Werte nach Injektion von Papaverin.



Erklärung der Abkürzungen s. Tabelle 1

Abbildung 8

Zusammenstellung der ermittelten hämodynamischen Werte nach Injektion von Theophyllin "Roche" und Bonicol.



Erklärung der Abkürzungen s. Tabelle 1

diastolischen Blutdrucks, der Pulsfrequenz und des Minutenvolumens nachweisbar ist, während der periphere Gesamtwiderstand ansteigt. Das Absinken des Minutenvolumens ist überwiegend durch die kontinuierliche Abnahme der Pulsfrequenz bedingt.

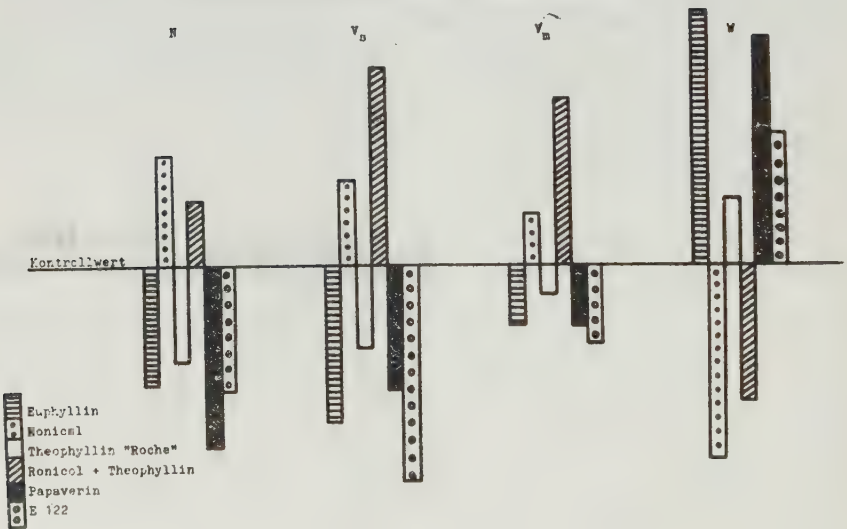
Vergleichen wir nun noch abschließend die Wirkung der einzelnen Präparate auf die Mittelwerte der Kreislafgrößen (in Tabelle II - s. Anhang - und Abbildung 10), so ergibt sich, daß der systolische Blutdruck nach Euphyllin und Ronicol im Mittel eine steigende Tendenz zeigt. Nach Theophyllin (Roche) und der Kombination Theophyllin (Roche) mit Ronicol ergibt sich keine nennenswerte Änderung. Bei E 122 kommt es zu einem leichten Blutdruckabfall, der sich gegen Versuchsende dem Ausgangswert wieder nähert. Wie schon erwähnt, liegen jedoch alle diese Veränderungen außerhalb des Signifikanzbereiches. Die einzige deutliche Änderung zeigt Papaverin, nach dessen Injektion es zu einem Blutdruckabfall kommt, der bis Versuchsende keine Rückbildungstendenz zeigt.

Der diastolische Blutdruck scheint nach der Injektion von Euphyllin, Ronicol und der Kombination Theophyllin (Roche) mit Ronicol etwas anzusteigen. Nach E 122 und Theophyllin (Roche) kann keine nennenswerte Änderung festgestellt werden. Bei Papaverin tritt ein deutlicher Abfall des diastolischen Blutdrucks ein, der nach 10 Minuten sein Maximum erreicht und bis zu Versuchsende konstant bleibt.

Die Pulsfrequenz zeigt nach Euphyllin, Theophyllin (Roche) und der Kombination Theophyllin (Roche) mit Ronicol eine steigende Tendenz. Nach E 122 finden sich keine nennenswerten Änderungen, während es nach Papaverin und Ronicol zu einem deutlichen Abfall kommt.

Das Schlagvolumen steigt nach Ronicol und der Kombination Theophyllin (Roche) mit Ronicol an, wobei die Wirkung von Ronicol nach 20 Minuten abgeklungen ist, während bei der Kombination Theophyllin (Roche) mit Ronicol wohl eine absinkende Tendenz gegen Versuchs-

Abbildung 10
Vergleich der maximalen Abweichung vom Ruheausgangswert



ende vorhanden ist, das Schlagvolumen aber noch deutlich über dem Ausgangswert liegt. Nach Theophyllin (Roche) schwanken die einzelnen Werte derart um den Mittelwert, daß keine wesentliche Änderung gefunden werden kann. Nach Euphyllin und E 122 sinkt das Schlagvolumen ab, wobei bei E 122 gegen das Versuchsende eine Rückbildung zum Ausgangswert erfolgt, während bei Euphyllin die Erhöhung erhalten bleibt. Auch nach Papaverin läßt sich ein leichtes Absinken des Schlagvolumens erkennen.

Nach Injektion von Ronicol und der Kombination Ronicol mit Theophyllin (Roche) ergibt sich ein Anstieg des Minutenvolumens. Nach Theophyllin (Roche) allein zeigt sich keine eindeutige Veränderung. Eine Verminderung nach 10 Minuten findet sich nach Euphyllin. Diese zeigt bis Versuchsende keine Rückbildungstendenz. Ein ähnliches Verhalten können wir auch nach E 122 feststellen. Die Wirkung von Papaverin unterscheidet sich von der der Theophyllinkörper, daß das Maximum des Abfalles am Versuchsende liegt.

Der periphere Gesamtwiderstand zeigt nach Euphyllin und Papaverin einen deutlichen Anstieg, wobei bei Papaverin das Maximum am Versuchsende liegt, während bei Euphyllin eine deutliche Rückbildungstendenz auftritt. Nach E 122 und Theophyllin (Roche) zeigt er eine ansteigende Tendenz, während sowohl nach Ronicol als auch nach der Kombination Theophyllin (Roche) mit Ronicol ein Absinken der Werte zu beobachten war.

Der elastische Widerstand zeigt nach Euphyllin, E 122 und Ronicol steigende Werte. Nach Papaverin, Theophyllin (Roche) mit Ronicol ist eine sinkende Tendenz zu beobachten.

Die Pulswellengeschwindigkeit zeigt nach allen Präparaten nur ganz geringe Änderungen, die keine eindeutige Richtung erkennen lassen.

Die Anspannungs- und Austreibungszeit ändern sich im Bereich von 5 Sigma. Kreislaufanalytische Schlüsse lassen diese Abweichungen nicht zu.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Theophyllinpräparate Euphyllin, Theophyllin (Roche), E 122 und außerdem Papaverin eine Senkung von Pulsfrequenz, Schlag- und Minutenvolumen und eine Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes bewirken, wobei die Senkung des Minutenvolumens nach Papaverin im wesentlichen durch den Pulsfrequenzabfall bedingt ist, während sie bei Euphyllin hauptsächlich auf die Verringerung des Schlagvolumens zurückzuführen sein dürfte. Ronicol und die Kombination Theophyllin (Roche) mit Ronicol verhalten sich genau entgegengesetzt, das heißt, sie wirken im Sinne einer Erhöhung von Pulsfrequenz, Schlag- und Minutenvolumen und einer Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes.

Nachzutragen wäre noch, daß das EKG nach allen Präparaten keine Änderungen zeigt. Insbesondere blieben die St-Strecken in der isoelektrischen Linie, und die T-Wellen wurden nicht erniedrigt. Auch eine Beurteilung der Q-T-Strecken ergab keine Abweichungen von Normalwerten. Ebenso war die Distanz Q - 2. HT beim simultan registrierten Phonocardiogramm nach Belastung mit den genannten Medikamenten stets normal.

Weiterhin wäre noch zu erwähnen, daß nach Ronicol bei einer Injektionsdauer von 2 Minuten ein kurzdauernder Magenkrampf und ein Hitzegefühl auftraten. Außerdem spürten die Versuchspersonen ein Kribbeln in der Gesichtshaut, das sich von dort in die Arme und Beine ausbreitete. Daraufhin wurde die Injektionsdauer auf 5 Minuten erhöht, wonach nur noch ein unangenehmes Völlegefühl auftrat. Die Wärmeempfindungen blieben gleich stark. Bei der Kombination Theophyllin (Roche) mit Ronicol waren die subjektiven Erscheinungen lange nicht so ausgeprägt wie bei Ronicol alleine. Es traten nur ein minimales Völlegefühl, ein leichtes Hitzegefühl und eine geringe Müdigkeit auf. Nach der Injektion von Euphyllin, Theophyllin (Roche), E 122 und Papaverin hatten die Probanden keinerlei subjektive Empfindungen. Die Medikamente wurden innerhalb 2 bis 5 Minuten injiziert.

IV. DISKUSSION

Im Tierversuch ist die Wirkung des Euphyllins von den verschiedenen Autoren nicht übereinstimmend beschrieben. Während SCHMID und Mitarb.; BODO, FLAUM und RÖSSLER einen Abfall des Schlagvolumens und des peripheren Gesamtwiderstandes sowie einen erheblichen Anstieg der Pulsfrequenz und als Folge davon einen Anstieg des Minutenvolumens angeben, finden DUNKE und SCHMIDT und TAUGNER und Mitarb. in einem Teil der Fälle eine Durchblutungsabnahme des Gesamtkreislaufes bzw. Verkleinerung des Minutenvolumens. Ob dem Euphyllin eine coronardilatatorische Wirkung zukommt, ist umstritten. Während BOSCHETTI; GIERTZ, OBERDORF und RUMMEL und SCHMID und Mitarb. und andere am isolierten Tierherzen eine Coronarerweiterung finden, streitet BRETSCHNEIDER die herzgefäßerweiternde Wirkung des Euphyllin ab.

Bei Patienten mit dekompensiertem Hochdruck, also unter pathologischen Kreislaufverhältnissen, beobachtet McMICHAEL nach Injektion von Euphyllin (0,5 mg!) intravenös eine bedeutende Erhöhung des Minutenvolumens und ein Absinken des pathologisch erhöhten Vorhofdruckes.

Bei kreislaufgesunden Versuchspersonen sehen MÜLLER, STEINBERG und JENSEN ebenfalls einen stimulierenden Effekt auf das Myokard. Die Verringerung der zirkulierenden Blutmenge, die Verkürzung der Kreislaufzeit und eine Frequenzerhöhung bringen sie zu diesem Schluß. Dagegen stellen wir ein Absinken der Herzschlagfolge, des Schlag- und Minutenvolumens und einen Anstieg

des peripheren Gesamtwiderstandes fest. Auch GATZEK und MECHELKE; NEUHARD und HOEN; SCHIMMLER und SCHIMERT kommen in ihren Versuchen unter ähnlichen Bedingungen zu den gleichen Ergebnissen. Dabei beobachtet SCHIMERT in einigen Fällen nach Injektion von Euphyllin einen plötzlichen Anstieg des Minutenvolumens, den er als Folge zentraler Erregung auffaßt. An diese kurzdauernde Wirkungsphase schließt sich dann die oben beschriebene Verringerung der Herzarbeit an. Wir finden diese Veränderungen in demselben Ausmaß bei zu rascher Injektion von Euphyllin, klinisch meist kombiniert mit einer Hyperpnoe und einem Hitzegefühl im Kopf. Diese initiale Phase beruht wohl auf einer zentral-erregenden Wirkung bei rascher Injektion. Im Vordergrund der Wirkung von Euphyllin auf Herz und Kreislauf scheint nach all diesen Ergebnissen eine reflektorische Beeinflussung zu stehen. Je nach Höhe der Dosis und Geschwindigkeit der Injektion können unterschiedliche Wirkungen sichtbar werden.

Experimentelle Untersuchungen über E 122 liegen außer einer Arbeit von HAAS in der Literatur nicht vor. Im Tierversuch beobachtet HAAS eine Steigerung des Minutenvolumens, ein Absinken des Blutdrucks und nach einer initialen Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes eine geringe Zunahme desselben. Unsere Untersuchungen am kreislaufgesunden Menschen zeigen ein Absinken des Schlag- und Minutenvolumens. Der Blutdruck, die Pulsfrequenz und der periphere Widerstand wurden nicht signifikant verändert. Die Wirkung tritt schon kurz nach der Injektion ein und ist nur von kurzer Dauer.

Im Versuch mit Katzen beobachteten R. TAUGNER und Mitarb. nach Injektion von wasserlöslichen Theophyllinen ein Absinken des Schlagvolumens und eine durch Erhöhung der Pulsfrequenz bedingte Minutenvolumenzunahme. Bei unseren Untersuchungen mit Theophyllin

(Roche) zeigt sich ein leichtes Absinken des Schlag- und Minutenvolumens. Blutdruck, Herzschlagfolge und peripherer Widerstand sind nur unwesentlich verändert. Die beiden eben angeführten Präparate gleichen also in etwa in ihrer Wirkung dem Euphyllin. Nur scheint die Wirkung in vergleichbaren Dosen flüchtiger und nicht so stark ausgeprägt.

Im Tierversuch sowie beim kreislaufkranken und -gesunden Menschen ist eine vasodilatatorische Wirkung des Ronicols als gesichert anzusehen (THURNHERR und HELLER; LANDEN und KAUFMANN; FURTADO und Mitarb.; HASSE und MORHARD; HAUCH; HEGER; KLAUSGRABER; RICHTER, FOGEL und FABRICANT; FROMHERZ; REDISCH und BRANDMANN). Eine Wirkung des Ronicols auf die Coronarien ist umstritten. 1942 empfahlen bereits MONOCRIEFF und später RACHMILEWITZ Nicotinsäure bei Störungen der coronaren Durchblutung. STOKES allerdings schließt sich dieser Ansicht nicht an. LANDEN und KAUFMANN sowie KLAUSGRABER stellen bei spastisch bedingten Stenocardien klinisch eine eindeutige Besserung der Beschwerden fest. Bei organisch veränderten Coronargefäßen (Coronarsklerose) erzielen sie mit Ronicol jedoch keine Behandlungserfolge.

Bei unseren Untersuchungen kommen wir zu folgenden Ergebnissen: Schlag- und Minutenvolumen sowie die Pulsfrequenz sind signifikant erhöht. Der periphere Widerstand ist deutlich erniedrigt. Der Blutdruck bleibt im wesentlichen konstant. STEINKE; ZICKGRAF; GATZEK und MECHELKE; THURNHERR und HELLER; KLAUSGRABER kommen bei ihren Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen. Bei unseren Untersuchungen stellen wir ein kurzdauerndes initiales Ansteigen des Blutdrucks und des Widerstandes fest, bei zu diesem Zeitpunkt noch unverändertem Schlag- und Minutenvolumen, das wir auf eine der starken Gefäßerweiterung vorangehende flüchtige Vasokompression zurückführen. In unserer Kreislaufanalyse

unterscheidet sich also die Wirkung des Ronicols von den oben angegebenen Präparaten, sie besteht in einer Senkung des peripheren Widerstandes und einer Steigerung des Minutenvolumens.

Nach Gabe einer Mischinjektion von Theophyllin (Roche) und Ronicol stellen wir eine erhebliche Vergrößerung des Schlag- und Minutenvolumens, eine geringe Zunahme der Herzschlagfolge und einen deutlichen Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes und des diastolischen Blutdruckes fest. Daraus ergibt sich also eine wesentlich vermehrte Förderleistung des Herzens. Erwähnenswert erscheint uns, daß SPITZBART bei seinen Versuchen mit Persantin^R (2,6 Bis (diaethanolamino 4,8 dipipridinopyrimido 5,4-d pyrimidin)) zu ähnlichen Ergebnissen kommt, wie wir nach der Gabe des Kombinationspräparates Theophyllin (Roche) und Ronicol. Lediglich tritt bei unseren Untersuchungen die Wirkung bedeutend rascher ein.

Die periphere vasospasmolytische Wirkung des Papaverins im Tierversuch ist als gesichert anzunehmen (PAL; SHENKIN; BRET-SCHNEIDER; LANGENECKER). Eine zusätzliche Verbesserung der Herzversorgung durch Erweiterung der Coronargefäße ist im Tierversuch nachgewiesen (BRETSCHNEIDER; SCHMIDT; ESSEX und WEGRIA). Wir beobachten bei unseren Untersuchungen ein Absinken des Schlag- und Minutenvolumens, der Pulsfrequenz und des Blutdrucks, wobei der periphere Gesamtwiderstand ansteigt. Eine Senkung des Schlag- und Minutenvolumens wird auch von SCHIMERT angegeben. Der Anstieg des Gesamtwiderstandes könnte durch eine Erweiterung der Gefäße vom muskulären Typ, bei unveränderter Weite in den Kapillaren, erklärt werden. Gegenüber allen Präparaten ist beim Papaverin eine deutliche Blutdrucksenkung sichtbar.

Bei den von uns angewandten Dosen, die denen in der Klinik üblich gebrauchten entsprechen, hatte kein Präparat einen sicheren Einfluß auf die Anspannungs- und Austreibungszeit. Es ist in diesem Zusammenhang vielleicht interessant, daß für das Persantin von GEBHARDT

und Mitarb. neben ähnlichen Wirkungen auf den Kreislauf auch eine Änderung der Anspannungszeit gefunden wurde. Im Zusammenhang mit den oben erwähnten, der Literatur entnommenen Tierversuchen dürften die Änderungen des Schlag- und Minutenvolumens der untersuchten Stoffe weniger in einer direkten Wirkung bei den verwandten Dosen zu suchen sein, sondern vielmehr besteht eine Volumenänderung innerhalb des Gefäßsystems, die zu einer Umstellung der Hämodynamik führt. Dabei ist mit Hilfe unserer Versuchsanordnung nicht sicher zu entscheiden, wie weit dies auf einer direkten peripheren Gefäßwirkung oder auf einer Beeinflussung von Kreislaufreflexen beruht. Die Änderung ist jedoch bei den einzelnen Präparaten unterschiedlich. Eine Blutdrucksenkung tritt besonders unter Papaverin hervor, den Theophyllinpräparaten und dem Papaverin ist gemeinsam eine Herabsetzung des Minutenvolumens und eine Erhöhung des peripheren Widerstandes, wobei die Theophyllinwirkung sehr flüchtig ist. Demgegenüber steht die Wirkung von Ronicol, insbesondere bei Kombination mit Theophyllinen, die in einem leichten Blutdruckabfall, in einer Senkung des peripheren Widerstandes und einer Minutenvolumenerhöhung in Erscheinung tritt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde in der Anordnung nach BROEMSER-RANKE die Wirkung verschiedener, sogenannter coronarwirksamer Substanzen auf Herz und Kreislauf bei gesunden Versuchspersonen geprüft. Dabei ergab sich folgendes:

Unter Euphyllin wurde eine Herabsetzung des Minutenvolumens und eine Steigerung des peripheren Widerstandes während einer Beobachtungszeit von 20 Minuten gefunden.

Ein theophyllinähnliches Präparat (E 122) führte nur zu einem Absinken des Minutenvolumens, die Wirkung war flüchtiger als die des Euphyllins. Die Untersuchung eines weiteren, wasserlöslichen Theophyllinpräparates (Hoffmann - La Roche) zeigte in äquivalenter Dosierung keine sicheren Wirkungen in der Analyse nach BROEMSER-RANKE.

Unter Ronicol kam es in der Beobachtungszeit von 20 Minuten zu einer Erhöhung des Schlag- und Minutenvolumens. Der periphere Widerstand sank dabei ab. Noch deutlicher wurde diese Wirkung sichtbar unter gleichzeitiger Gabe von Theophyllin, wobei auch eine leichte Blutdrucksenkung zu verzeichnen war.

Papaverin führte in der Beobachtungszeit zu einer systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung, einer Herabsetzung des Minutenvolumens und einem Anstieg des peripheren Widerstandes.

Übersicht über die von uns gefundenen signifikant veränderten Werte nach Injektion der von uns getesteten Substanzen.

	physiol. NaCl	Euphyllin	E 122	Theoph. Roche	Ronicol	Theoph.R. + Ronicol	Papaverin
Ps	o	o	o	o	o	o	20t = 3,79
Pd	o	o	o	o	o	10t = 2,89	20t = 2,99
N	o	o	o	o	10t = 2,57	o	20t = 2,41
PWG	o	o	o	o	o	o	o
E'	o	o	o	o	o	o	o
W	o	5t = 4,68 20t = 2,38	o	o	10t = 14,2	10t = 2,29	5t = 2,90
Vs	o	10t = 2,72	5t = 2,45	o	10t = 2,44	10t = 2,75	o
Vm	o	20t = 5,20	5t = 2,84	o	10t = 2,63	10t = 3,84	5t = 2,40
Ansp.Z.	o	o	o	o	o	o	o
Austr.Z.	o	o	o	o	o	o	o

VI. ANHANG

Legende: Die eingetragenen Werte sind die Abweichungen (t), mit Hilfe derer wir die Wahrscheinlichkeit P ermittelten.

Tabelle II: Zusammenstellung der errechneten arithmetischen Mittelwerte in Ruhe, nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung und nach Injektion der von uns untersuchten, kreislaufwirksamen Testsubstanzen.

	Ruhewerte			Physiologische Kochsalzlösung					Euphyllin
	5 Min.	10 Min.	20 Min.	Ruhew.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	Ruhew.
Ps	128	124	125	125	125	125	123	124	124
Pd	78	78	77	77	77	78	78	79	73
N	76	76	77	77	75	75	75	76	68,1
PWG	5,56	5,77	5,85	5,85	5,65	5,52	4,60	5,46	5,40
E'	632	631	660	660	624	613	597	602	597
W	474	468	508	508	483	490	502	519	584
Vs	82,1	81,6	78,2	78,2	81,1	81,1	81,7	79,6	83
Vm	6,35	6,43	6,14	6,14	6,14	5,77	6,18	6,08	5,60
Ansp.Z.	0,088	0,092	0,090	0,090	0,088	0,089	0,094	0,091	0,089
Austr.Z.	0,281	0,285	0,281	0,281	0,290	0,289	0,288	0,289	0,289

	Theophyllin Roche					Ronicol				
	Ruhew.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	Ruhew.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	
Ps	122	122	122	121	120	121	126	122	120	
Pd	69	63	71	69	69	77	81	73	72	
N	64,2	64,5	61,3	61,4	64,1	65,3	63	67,4	68,9	
PWG	5,28	5,28	5,13	5,09	5,02	5,04	5,45	5,15	5,27	
E'	571	576	558	551	531	537	554	553	568	
W	499	529	546	477	517	637	701	528	512	
Vs	86,9	81,8	84,8	90,2	90,6	82,0	82,9	87,2	87,9	
Vm	5,60	5,30	5,18	5,71	5,62	5,17	5,30	5,88	6,05	
Ansp.Z.	0,096	0,093	0,098	0,096	0,095	0,094	0,096	0,098	0,095	
Austr.Z.	0,295	0,296	0,297	0,300	0,305	0,294	0,299	0,297	0,295	

E 122

2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	Ruhew.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.
128	128	128	125	116	116	113	114	116
81	81	81	78	64	64	66	63	62
68,5	64,3	65,4	65,5	66,5	66,0	64,1	64,5	62,6
5,40	5,50	5,50	5,60	5,25	5,72	5,67	5,58	5,48
579	593	614	619	560	619	612	599	585
635	652	751	712	457	504	643	537	495
82	85	73	73	90,6	84,7	76,9	86,1	90,9
5,60	5,58	4,70	4,82	6,01	5,59	4,81	5,28	5,72
0,086	0,094	0,093	0,093	0,094	0,095	0,099	0,098	0,097
0,284	0,291	0,283	0,285	0,297	0,293	0,295	0,296	0,298

Theophyllin Roche + Ronicol

20 Min.	Ruhew.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	Ruhew.	2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.
120	121	123	122	120	120	124	120	116	117	117
76	72	77	69	66	70	80	79	77	75	75
63,3	66,5	67,3	66,6	68,6	68,7	64,2	63,5	61,8	60,9	58,4
5,04	5,37	6,15	5,61	5,26	5,46	5,22	5,24	5,30	5,28	2,2
529	591	663	613	564	586	565	561	564	564	555
669	541	675	520	453	498	685	778	833	741	746
81,6	82,2	74,8	87,6	95,4	92,3	77,5	71,2	69,5	71,4	71,7
5,06	5,50	4,92	6,15	7,18	6,95	5,03	4,62	4,29	4,35	4,1
0,098	0,101	0,103	0,099	0,096	0,101	0,099	0,101	0,098	0,103	0,1
0,298	0,279	0,294	0,294	0,299	0,295	0,291	0,293	0,296	0,296	0,2

Papaverin

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- | | |
|---|--|
| ANSCHÜTZ, H. F.
SCHRÖDER, W. | Z. exp. Med. <u>116</u> , 291 (1950) |
| BLUMBERGER, K. J. | Arch. Kreislauff. <u>6</u> , 203 (1940) |
| BODO, R. | J. Physiol. <u>64</u> , 365 (1928) |
| BOSCHETTI, A. | Arch. ital. Sci. Farmacol. <u>4</u> , 387 (1955) |
| BRETSCHNEIDER, H. J. | Dtsch. Med. Wschr. <u>86</u> , 1649 (1961) |
| BROEMSER, Ph.
RANKE, O. F. | Z. Kreislauff. <u>25</u> , 11 (1933) |
| BROEMSER, Ph.
RANKE, O. F. | Z. Biol. <u>90</u> , 476 (1930) |
| DÖRNER, J.
WICK, E. | Arzneimittelforschg. <u>10</u> , 631 (1960) |
| DUMKE, P. R.
SCHMIDT, C. F. | Amer. J. Physiol. <u>138</u> , 421 (1942) |
| EMMRICH, J.
KLEPZIG, H.
REINDELL, H. | Arch. Kreislauff. <u>24</u> , 177 (1956) |
| EMMRICH, J.
STEIM, H.
KLEPZIG, H.
MUSSHOFF, K.
REINDELL, H.
BAUMGARTEN, B. | Z. Kreislauff. <u>47</u> , 326 (1958) |
| EPPINGER, H. | Handb. d. normalen u. pathol. Physiologie.
Berlin 1931 |
| ESSEX-WEGRIA | zit. Schimert, G., Schw. Med. Wschr.
<u>81</u> , 598 (1951) |

- FLAUM, E.
RÖSSLER, R. Klin. Wschr. 12, 1489 (1933)
- FROMHERZ, K. Schw. Med. Wschr. 79, 521 (1949)
- FURTADO, D.
MOUTINHO, H.
CHICHORRO, V.
FEREIRA, M. Schw. Arch. Neurol. Psychiatr. 64,
83 (1949)
- GATZEK, H.
MECHELKE, K. Schw. Med. Wschr. 79, 526 (1949)
- GEBHARDT, W.
DRESSEL, J.
STEIM, H.
REINDELL, H. Arzneimittelforschg. 11, 962 (1961)
- GIERTZ, H.
OBERDORF, A.
RUMMEL, W. Arzneimittelforschg. 6, 457 (1956)
- HAAS Vorläufiger Bericht über E 122 (1957)
Knoll AG., Ludwigshafen/Rhein
- HASSE, H. M.
MORHARD, W. R. Medizinische 752 (1957)
- HAUCH, E. Ärztl. Praxis 9, 2 (1957)
- HEGER, N. Wien. Med. Wschr. 590 (1957)
- KLAUSGRABER, F. Wien. Med. Wschr. 100, 45/46* (1950)
- LANDEN, H. C.
KAUFMANN, E. Die Heilkunst, H. 2 (1955)
- LANGENECKER, H.
STARKENSTEIN, W. Klin. Wschr. 10, 2257 (1931)
- MAAS, H. Z. Kreislauff. 38, 228 (1949)
- McMICHAEL Pharmakologie des Herzversagens.
Steinkopff, Darmstadt 1953
- MONCRIEFF zit. Landen und Kaufmann
- MÜLLER, K. H. Inaug. Diss. Würzburg 1957

- NEUHARD, A. Arch. exper. Path. u. Pharmacol.
HOEN, E. 185, 292 (1937)
- PAL, J. Wien. Med. Wschr. 1050 (1913)
- RACHMILEWITZ
BRAUN zit. Landen und Kaufmann
- REDISCH, W.
BRANDMANN, O. Angiology 1, 4, 312 (1950)
- RICHTER, J. H.
FOGEL, M.
FABRICANT, H. N. J. State J. med. 51, 1303 (1951)
- SCHIMMLER, H. Inaug. Diss. München 1948
- SCHIMERT, G. Schw. Med. Wschr. 81, 598 (1951)
- SCHMID, E.
v. BUBNOFF, M.
TAUGNER, R. Arzneimittelforschg. 5, 194 (1955)
- SCHMIDT, C. F. Amer. J. Cardiol. 1, 89 (1951)
- SHENKIN, H. A. J. appl. Physiol. 3, 465 (1951)
- SPITZBARTH, H. Arzneimittelforschg. 9, 59 (1959)
- STEINBERG, F. U.
JENSEN, J. J. Lab. clin. Med. 31, 850 (1946)
- STEINKE, H. J. Dtsch. Med. Wschr. 83, 1551 (1958)
- STOKES zit. Landen und Kaufmann
- SUTER, E. Arch. exper. Path. u. Pharmacol.
39, 289 (1897)
- TAUGNER, R.
v. BUBNOFF, M.
WETH, H.
WALTZ, H.
HOCHREIN, H.
BARTELS, M.
SCHMID, E. Arzneimittelforschg. 6, 601 (1956)
- THURNHERR, A.
HELLER, H. Schw. Med. Wschr. 23, 522 (1949)
- ZICKGRAF, H. Z. klin. Med. 148, 25 (1951)

LEBENS LAUF

Am 22.9. 1934 wurde ich, Irene Margarete Meffert als Tochter des Chefarztes Dr. med. K. Meffert und seiner Ehefrau Irene Meffert, geb. Wrede, in Säckingen a. Rhein geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Scheffel-Gymnasiums in Säckingen bestand ich am 8. März 1954 an der gleichen Schule die Reifeprüfung.

Im Mai 1954 begann ich mit dem Studium der Medizin in Freiburg i. Br. Nach 5 Semestern legte ich dort die ärztliche Vorprüfung am 28. 7. 1956 ab und ging, nach einem weiteren Freiburger Semester, im Sommersemester 1957 an die Universität Zürich. Die restlichen 4 Semester studierte ich wieder an der Universität Freiburg, wo ich am 19. 10. 1959 das Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen abschloß.

Vom 1. 1. 1960 bis 30. 6. 1960 war ich als Medizinalassistentin an der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg tätig.

Vom 1. 7. 1960 bis 31. 12. 1960 praktizierte ich im Krankenhaus für innere Medizin Maria Rast in Schruns/Österreich. Anschließend ging ich ans Bethesda-Krankenhaus nach Wuppertal, wo ich zuerst 6 Monate auf der chirurgischen Station und später 4 Monate auf der gynäkologischen Station tätig war. Meine Bestellung als Arzt erhielt ich am 1. 1. 1962.

Seit März 1962 bin ich mit Dr. med. H. Tillmanns verheiratet. Zur Zeit bin ich auf der pädiatrischen Abteilung des Diakonissen-Krankenhauses in Schwäbisch-Hall tätig.

